

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	Kitashima Daniela Yumi
論文審査担当者 主 査 皮膚科学 天 谷 雅 行 先端医科学 河 上 裕 解剖学 松 尾 光 一 内科学 金 井 隆 典 学力確認担当者： 審査委員長：河上 裕 試問日：平成30年 2月13日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：Langerhans Cells Prevent Autoimmunity via Expansion of Keratinocyte Antigen-Specific Regulatory T Cells (ランゲルハンス細胞はケラチノサイト抗原特異的な制御性T細胞の増殖を介して自己免疫反応を抑制する)				
<p>本研究では、表皮自己抗原デスモグレイン3 (Dsg3) に対する免疫応答におけるランゲルハンス細胞 (LC) の役割を検討した。LCはランゲリンを介してDsg3を取り込み、IL-2受容体α (CD25) を発現し、IL-2-CD25を介した機序で、制御性T細胞 (Treg) を増殖させることで、Dsg3抗原特異的な自己免疫応答を抑制することを明らかにした。</p> <p>審査ではまずDsg3を獲得したLCにおけるMHCクラスIIの染色パターンについて問われた。Dsg3を獲得したLCは、細胞内でMHCクラスIIを発現しており未成熟型LCの表現型と一致すると回答された。次に、LCが免疫促進的に働く先行研究と本研究の違いを問われ、本研究ではDsg3が自己抗原であることや、病原体抗原との性質や局在の違いが、LCが免疫制御的に働くことに寄与している可能性があるとして回答された。次に、他臓器における免疫制御性DCに関して問われた。腸内では、CD103⁺CD11b⁻の免疫制御性DCが存在するとの指摘があり、LCでの同分子の発現は未確認ではあるが、臓器を越えて共通して存在しうる免疫制御性DCの性質をLCと比較して検討することは免疫学的に非常に興味深く、今後の検討課題であると回答された。次に、LCの免疫制御能が定常状態で機能するのか、あるいは一度炎症が生じた後の回復期において機能するのか、について問われた。定常状態と炎症下の両方において、LCは免疫制御的に機能するが、IL-2の産生は炎症状況下で高いため、炎症下ではLCの免疫制御能が増強される可能性があるとして回答された。次に、HeliosとNeuropilin-1の発現状況から、LCが末梢型Tregではなく、胸腺型Tregを増殖させている研究成果は興味深いと指摘され、胸腺型Tregを増幅させる機序に関連して、LCとTregにおけるCD25の発現レベルの程度について問われた。本研究では、両細胞集団におけるCD25発現レベルの比較はなされなかったが、IL-2がどちらの細胞に優位に働き、どのようにTregを増殖させるかといった機序を考察する上で、重要な検討であることが議論された。最後に、本研究の臨床的重要性を問われた。LCが免疫制御的に機能するための詳細な条件を明らかにすることは、皮膚の免疫疾患を制御するための新たなワクチン療法などの開発に役立ち、天疱瘡を含めた自己免疫性水疱性疾患における免疫寛容の誘導が将来的に期待されると回答された。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残してはいるが、LCが表皮自己抗原に対する末梢寛容に寄与することを証明し、特に天疱瘡における免疫寛容誘導のための魅力的な標的としてのランゲリンおよびIL-2シグナル伝達経路が示された点で有意義な研究であると評価された。</p>				